Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

# Digitalisintoxikation

*

## Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität München zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin

vorgelegt von

**Margarete Schlosser**

aus Lambrecht (Pfalz)

1938

Buchdruckerei Fritz & Rappert, Ochsenfurt am Main

Referent: Professor TIEMANN
Korreferent: Professor SCHITTENHELM

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

Die Digitalisbehandlung ist bei vielen Herzkranken eine unumgängliche Notwendigkeit und nach der alten Erfahrung in dieser Behandlung, wohl ohne Widerspruch als ein Segen zu bezeichnen. Daß jedoch trotz richtiger Indikation und vorsichtiger Dosierung Vergiftungserscheinungen auftreten, zeigt die Durchsicht einer Anzahl von Krankenblättern in der II. Medizinischen Klinik, München. Nach EDENS ist die Indikation zur Digitalisbehandlung gegeben, beim gleichzeitigen Bestehen von Herzhypertrophie und -insuffizienz, bei Myocardschädigung, außerdem bei jeder Arrythmie, die durch eine Herzschwäche mit ungenügender Durchblutung des Herzens ausgelöst oder erzeugt ist. Was die Dosierung betrifft, so können die in den einzelnen angeführten Fällen gegebenen Darreichungen der verschiedenen Präparate als absolut in den Grenzen des Üblichen und Erlaubten gelegen bezeichnet werden.

Die beobachteten Intoxikationserscheinungen bestehen in der Hauptsache im Auftreten von Appetitlosigkeit, Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen, Tachycardie. Und zwar sind diese Erscheinungen alle im Verlauf einer Digitalisbehandlung in der Klinik aufgetreten. Da häufig Patienten mit seit langem bestehenden Herzleiden und vielfach vorbehandelt in die Klinik herein kommen, ist es oft schwierig, zu entscheiden, ob eine bestehende Bigemminie, auch Vorhofsflimmern, auf die Verabreichung von Digitalis hin oder selbständig besteht. Solche Fälle sind deshalb nicht berücksichtigt worden. Eine während der Behandlung in der Klinik aufgetretene Bigemminie wurde in dem bearbeiteten Material nicht gefunden. Im Einzelnen fanden sich folgende Fälle von Herzerkrankungen, die, mit Digitalis behandelt, Intoxikationserscheinungen zeigten:

*1. 71jährige Patientin,* klinische Diagnose: Dekompensierte Myodegeneratio cordis mit Stauungslunge und Knöchelödem.

Therapie: Strophantin 0,2 mgr. täglich, 10 Tage lang. Danach Digipurat 0,1 4-, 3-, 2mal täglich. Nach 8 Tagen tritt Erbrechen ein, das sich auf Absetzen des Digipurat behebt. Nach einer Pause von 10 Tagen erhält Patientin erneut Digipurat, dieses Mal nur 2mal 0,05 täglich. Nach 14 Tagen klagt Patientin über Brechreiz. Von nun an wird das Mittel als Supp. gegeben, in der Dosis von 0,1 täglich. Nach 6 Wochen treten Durchfälle auf, keine Temperatursteigerung. Mit Tinct. Opii wird Digipurat weiter gegeben.

*2. 59jährige Patientin;* klinische Diagnose: Herzinsuffizienz, kombiniertes Mitralvitium.

Therapie: Während 4 Wochen wird Patientin zuerst mit Digilanid 4,0 i. v., danach 2 Tage lang demselben Mittel in Tropfen, dann jeden 2.—4. Tag wieder mit 4,0

Digilanid i. v. behandelt. Dann werden während 5 Tagen Supp. Digilanid gegeben. Das anfangs festgestellte Vorhofsflimmern besteht noch unverändert fort. Patientin bekommt 7 Tage lang Digipurat, dann wieder jeden 2. Tag Digilanid, dieses Mal nur 1 ccm i. v. Nach dieser Behandlung von wieder 7 Tagen Bemerkung, Patientin glaube auf Digilanid immer stärkeres Herzklopfen bekommen zu haben. Deshalb Weiterbehandlung mit Digipurat-Supp.; Patientin scheint wieder schlecht reagiert zu haben, denn es werden nun für Wochen immer wieder Zeiten einer Strophantinbehandlung eingeschaltet und immer wieder Digitalis versucht, letzteres ohne Erfolg und zuletzt mit Reaktion des Körpers mit heftigen Leibschmerzen und starken Durchfällen.

3. *65jährige Patientin;* klinische Diagnose: Myodegeneratio cordis, Herzinsuffizienz, absolute Irregularität, Stauungsbronchitis.

Therapie: Digilanid 5 ccm, 6 Tage lang. 5 Tage Pause. Danach Digilanid, 3mal täglich 1 Tablette, 12 Tage lang. Danach fühlt sich Patientin schlecht, erbricht einige Male. Bradycardie von 58 Schlägen pro Minute. Später Strophantinbehandlung, ohne besonderes Reagieren.

4. *82jährige Patientin;* klinische Diagnose: Hypertonie, Asthma cardiale.

Therapie: Supp. Digitalis 3mal täglich mit 0,2 Dig. 6 Tage lang, danach 14 Tage lang 3mal 0,1. Aussetzen der Behandlung während 8 Tagen, danach 5 Tage lang 1 ccm Digipurat, 4 Tage Pause, wieder 1 ccm Digipurat 5 Tage lang. Am 5. Tage wird berichtet, daß die Patientin zeitweise „ein kleines Erbrechen" habe.

5. *63jährige Patientin;* klinische Diagnose: Gefäßklerose (Lungenembolie, daran Exitus).

Der Patientin wird während 5 Wochen, in Abständen von 3—5 Tagen 4 ccm Digilanid i. v. gegeben. Danach wird versucht der Patientin Digilanid per os zu geben, 3mal täglich 1 Tablette. Nach 5 Tagen: Patientin verträgt die peroale Applikation nicht, es treten Übelkeit und Erbrechen auf.

6. *65jährige Patientin;* klinische Diagnose: Herzinsuffizienz und -stenose, Tbc. pulmonis.

Therapie: 5 ccm Digilanid + 20 ccm Traubenzucker i. v. 7 Tage lang. Patientin hat häufiges Erbrechen, völlige Appetitlosigkeit. Danach weitere Digitalisierung mit Supp. Digilanid, keine derartigen Beschwerden mehr.

7. *69jährige Patientin;* klinische Diagnose: Herzinsuffizienz, Arrythmia absoluta, Bronchopneumonie, Lungen-, Coronarinfarkt.

Therapie: Die Patientin erhält während 5 Wochen Digilanid, meist als Zäpfchen 2mal täglich. Im Verlauf der letzten Woche hat Patientin häufiges Erbrechen und starke Übelkeit, besonders morgens, Appetitlosigkeit. Die Arrythmie besteht wie bei der Aufnahme. Digitalis wird abgesetzt, die angeführten Beschwerden verschwinden.

8. *41jährige Patientin;* klinische Diagnose: Kreislaufinsuffizienz, Mitralstenose und Insuffizienz.

Patientin wurde schon vor der Einweisung mit unbekannten Dosen digitalisiert. Hier bekommt sie 3 Tage lang 3mal 0,2, 3 Tage lang 3mal 0,1 Digitalis als Supp. Am 7. Tag wird der Puls unregelmäßig, 70—140. Die Patientin kommt unter Zyanose, Atemnot zum Exitus.

*9. 73jährige Patientin;* klinische Diagnose: Myodegeneratio cordis, Cerebralsklerose.
Therapie: Während 4 Wochen bekommt die Patientin 0,2 mgr Strophantin, mit Euphyllin und Traubenzucker, danach 3mal 10 Tropfen Digilanid. Am 7. Tag der Digitalisbehandlung hat Patientin Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, am 8. Tag ebenfalls Erbrechen. Am 9. Tag wird Digilanid abgesetzt, das Erbrechen bleibt aus.

*10. 56jährige Patientin;* klinische Diagnose: Kombiniertes Mitralvitium, Stauungsorgane.
Therapie: 6 Wochen lang 0,4 mgr Strophantin mit Coramin und Traubenzucker. Danach erhält die Patientin jeden 3. Tag 4 ccm Digilanid. Nach 10 Wochen dieser Behandlung tritt nach jeder Spritze Erbrechen ein. Es wird später wieder zur Strophantinbehandlung übergegangen.

*11. 67jähriger Patient;* klinische Diagnose: Herzmuskelschwäche, Arrythmia absoluta, Mitralinsuffizienz, Aortenstenose.
Therapie: Zuerst erhält Patient Strophantin, 2mal täglich 0,25 mgr, 5 Tage lang, dann 2mal täglich 0,125 mgr, 11 Tage lang. Nach einer Pause von 3 Tagen erhält Patient Digitalis 5mal 0,1 täglich. Vom 5. Tage an tritt Erbrechen auf, das sich 3 Tage lang öfters wiederholt. Danach treten während 2 Tagen keine besonderen Erscheinungen mehr auf, dann aber wiederholt sich das Erbrechen wieder.

*12. 64jähriger Patient;* klinische Diagnose: Herzinsuffizienz, Stauungsorgane. WaR. +.
Therapie: Während 10 Tagen erhält der Patient Strophantin. Vom 12. Behandlungstag an wird Digitalis gegeben in Form von Digipuratzäpfchen, 2mal 0,1 täglich. Nach 2 Tagen wird die Dosis gesteigert auf 5mal 0,1 täglich. Nach 8 Tagen reagiert der Patient mit Erbrechen.

*13. 45jähriger Patient;* klinische Diagnose: Herzinsuffizienz, Mitralinsuffizienz, Arrythmia absoluta, Hydrothorax.
Therapie: 4 Tage Strophantinbehandlung. Danach Digitalisbehandlung, 2 Tage lang 5mal 0,1 Digitalis. Der Patient klagt über Appetitlosigkeit. Die Dosis wird auf 3mal 0,1 Digitalis herabgesetzt, nach einem Tag werden Suppositorien 3mal täglich zu 0,1 gegeben, aber auch diese Darreichung muß nach 4 Tagen abgesetzt werden. Es tritt Tachycardie auf. Nach 7 Tagen erhält der Patient Digipurat, 2 ccm i. v., 3 Tage lang: Besserung der Erscheinungen, Suffizienz.
Patient kommt nach 4 Monaten wieder zur Digitalisbehandlung, Gaben von 3mal 0,1 täglich. Es tritt wieder Erbrechen auf, so daß das Digitalis abgesetzt werden muß und zu Strophantinbehandlung übergegangen wird. Nach 4 Monaten dieser Behandlung kommt Patient zum Exitus.

*14. 74jähriger Patient;* klinische Diagnose: Arrythmia absoluta, Herzdilatation, Myocardschaden, Coronarsklerose, Lungeninfarkt.
Therapie: Am 1. und 3. Behandlungstag erhält Patient 2 ccm Digitalis. Es tritt Erbrechen auf, die Erscheinungen von seiten des Kreislaufs zeigen eine Verschlimmerung. Wiederholung der Behandlung, die Erscheinungen wiederholen sich ebenfalls. Auf Strophantinbehandlung Besserung.

*15. 70jähriger Patient;* klinische Diagnose: Muskuläre Herzinsuffizienz, absolute Arrythmie.
Therapie: Während 3 Wochen bekommt der Patient Strophantin, teils täglich, teils jeden 2. Tag 0,1—0,2 mgr täglich. Danach wird 3mal täglich 0,1 Digitalis gegeben.

Nach 8 Tagen sinkt die Pulszahl stark ab, es tritt leichter Brechreiz ein, so daß Digitalis abgesetzt wird. Das EKG ist gegenüber dem Anfangsbefund unverändert, Vorhofsflimmern und Arrythmie.

*16. 68jähriger Patient,* klinische Diagnose: Herzinsuffizienz, Hypertonie auf nephrosklerotischer Grundlage.
Therapie: Auf Strophantin 0,25 mgr täglich schwemmt Patient gut aus, nach 7 Wochen dieser Behandlung wird zu Digitalis übergegangen. Der Patient erhält Digipurat zuerst als Suppositorien, dann als Tropfen. Mit der Bemerkung, „Patient verträgt Digipurat nicht", wird weiter mit Verodigen-Tabletten behandelt.

*17. 52jähriger Patient,* klinische Diagnose: Aortenstenose, Stauungsorgane, Oedeme.
Therapie: Wieder zuerst während 6 Tagen Strophantin, 0,25 mgr täglich. Danach 2 Tage lang 4mal täglich 0,05 Digitalis als Pillen. Wegen Unverträglichkeit werden Suppositorien gegeben mit 3mal 0,1 Digitalis täglich. Nach 8 Tagen ißt Patient fast nichts mehr, erbricht ständig. Es wird wieder Strophantin gegeben, 6 Wochen lang in Dosen von 1 Achtel- bis 1 Viertel-mgr täglich. Nach 6 Wochen steigt der Puls an, tritt ein Pulsdefizit auf. Jetzt werden wieder Suppositorien Digitalis dispert 3mal 0,1 täglich gegeben. Patient kommt nach kurzer Zeit zum Exitus.

*18. 62jähriger Patient;* klinische Diagnose: Kombiniertes Mitralvitium, Tricuspidalinsuffizienz.
Therapie: Patient wird wochenlang digitalisiert, er erhält Digilanid als Tropfen und Suppositorien. Patient reagiert mit hochgradiger Bradycardie und Wieder-Schlechtwerden des Kreislaufs (Oedeme). Die anfangs bestehende Pulsirregularität ist allerdings verschwunden.

*19. 61jähriger Patient;* klinische Diagnose: Myodegeneratio cordis, mit Dekompensation, Totale Irregularität, Anfälle von paroxysmaler Tachycardie.
Therapie: Die ersten 3 Wochen bekommt Patient 2mal täglich 0,15 mgr Strophantin; der Puls ist weiter irregulär, es besteht weiter Tachycardie von 140, das Defizit ist angestiegen. Von jetzt an werden 2mal täglich 15 gtt. Digilanid verabreicht. Nach 6 Tagen regelmäßiger Rhythmus, dasselbe nach 12 Tagen, am EKG festgestellt. Dann bekommt Patient für 5 Tage 1 Supp. Verodigen. Wieder EKG, gehäufte Extrasystolen festgestellt. Jetzt wird wieder Digilanid gegeben, 2mal, dann 3mal 10 gtt. Der Puls steigt erst wieder anhaltend auf 140—145, sinkt dann auf 60—80 Schläge pro Minute. Auftreten totaler Irregularität, geringes Defizit. Dieser starke Wechsel der Pulsfrequenz dauert fort.

*20. 35jähriger Patient;* Diagnose: Dauerndes Erbrechen (Digitalisüberdosierung), Myocarditis mit totaler Irregularität.
Patient zeigt in seinem ambulant gemachten EKG Tachycardie um 170, rasche Form der Arrythmia absoluta. In Sanatoriumsbehandlung wird reichlich Digitalis gegeben, zuletzt Digipurat täglich 2 ccm i. m. Der Patient bekommt immer heftiger werdendes Erbrechen und erhält weiter Digipurat, dazu Morphium. Mit dauerndem Erbrechen und schwerem Allgemeinzustand kommt der Patient herein. In der Klinik wird Digitalis abgesetzt, Dextrose 20,0, 25%ig und Chinidin gegeben. Es kommt kein Erbrechen mehr.

Bei der Durchsicht dieser Fälle wird klar, was EDENS ausgesprochen hat, daß es sich bei den Intoxikationserscheinungen nach Digitalis häufig viel eher um eine Überempfindlichkeit der einzelnen Patienten gegenüber

einer Dosis handelt, die bei andern ohne Störung vertragen wird. Das Auftreten dieser ungewöhnlichen Wirkungen beruht auf einer allen Digitaliskörpern eigenen Eigenschaft im Herzen Bindungen einzugehen, die eine nachhaltige Wirkung und langsame Ausscheidung zur Folge haben, so daß eine Anhäufung und Überschreitung der Toleranzgrenze der betreffenden Kranken stattfinden kann. Diese Toleranzgrenze ist eben bei manchen so niedrig, daß man von Überempfindlichkeit sprechen muß. Allerdings hängt das rasche Auftreten solcher Erscheinungen mit einer bereits bestehenden, von der Digitalis unabhängigen Schädigung des Herzens zusammen, auf die sich die Digitaliswirkung gewissermaßen aufgepfropft hat und es so rasch zu den abnormen Erscheinungen führt.

Die häufigste beobachtete abnorme Wirkung war das Auftreten von Brechreiz und Erbrechen. Da Digitalis reizende Stoffe wie die Saponine enthält, liegt die Annahme nahe, beim Erbrechen auf Digitalisdarreichung läge eine Art Selbsthilfe der Natur vor, der Magen wehre sich gegen Stoffe, die ihm nicht bekommen. Und doch ist diese Annahme nicht richtig. Das Erbrechen nach Digitalis muß überwiegend als eine zentrale Wirkung des Mittels angesehen werden. HATCHER und EGGLESTON haben nämlich nachgewiesen, daß bei der Katze intravenös kleinere Digitalisgaben zum Erbrechen führen als per os. Es handelt sich um einen vom Herzen über den Sympathikus zum Brechzentrum verlaufenden Reflex. Wird das Ganglion stellatum entfernt, oder das Rückenmark oberhalb des Eintritts der sympathischen Herznerven durchtrennt, so tritt kein Erbrechen mehr ein. Das Erbrechen nach Digitalis darf also nicht auf eine unmittelbare Reizung des Magens zurückgeführt werden. Trotzdem ist es von Erfolg, wie wir beobachten können, wenn man in solchen Fällen Digitalis intravenös gibt, da man dann mit einer kleineren Menge auskommt. In diesem Fall bekommt das Herz die Digitalis in einer konzentrierteren Form als bei Zuführung durch den Magen oder Darm, oder bei subcutaner Anwendung. Die systolische Wirkung ist aber um so stärker, je konzentrierter die Lösung. Wie das Erbrechen, so muß auch das abnorme Verhalten des Pulses weniger als eine Intoxikationserscheinung aufgefaßt werden, als vielmehr wie eine Überempfindlichkeit des betreffenden Herzens, als ein Zeichen einer bereits bestehenden Herzschädigung. Die Sensibilisierung der am Herzen selbst liegenden Angriffspunkte kann nun betreffen: den Sinusknoten, es resultiert einfache Pulsverlangsamung; das Reizleitungssystem, Leitungsstörungen sind die Folge, die in den Kammern liegenden motorischen Zentren, es entsteht Kammertachycardie.

Liegt nun also bei allen diesen Digitaliswirkungen ungewöhnlicher Art mehr eine Überempfindlichkeit, eine Herabsetzung der Toleranzgrenze des betreffenden Herzens vor, so ist die Tatsache, die die angeführten Fälle bestätigen, erklärt, daß trotz vorsichtigster Dosierung solche Erscheinungen wie Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen, auch Pulsverlangsamung und -beschleunigung nicht absolut zu vermeiden sind.

# Lebenslauf.

Ich wurde am 27. Januar 1912 zu Lambrecht (Pfalz) als Tochter des Kaufmanns *Hermann Schlosser* und seiner Ehefrau *Berta*, geb. Dunkel, geboren. Von meinem 6. bis 10. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule meiner Heimatstadt, dann trat ich in das Lyceum und Internat des Jakobschen Institutes zu Kaiserslautern ein, wo ich während sechs Jahren verblieb. Nach der 6. Klasse Lyceum bestand ich die Aufnahmeprüfung in die 7. Klasse der Staatlichen Oberrealschule zu Kaiserslautern; dort legte ich 1931 die Reifeprüfung ab.

Meine Studien machte ich in den ersten drei Semestern an der Universität Würzburg; dann studierte ich immer in München, wo ich Sommer 1933 die ärztliche Vorprüfung und im Dezember 1936 die ärztliche Prüfung bestand.

Während meines praktischen Jahres arbeitete ich an der Heilstätte Ramberg, dem Städtischen Krankenhaus Worms (Rh.), dem Tuberkulosekrankenhaus Treuenbrietzen und dem Städtischen Krankenhaus Berlin-Schöneberg. Die Approbation erlangte ich am 10. Januar 1938.

Margarete Schlosser.